

## Zweiter Sitzungstag

*Donnerstag, den 30. März 1967*

*Vormittagssitzung von 9.00 bis 13.00 Uhr*

## II. Chirurgie der Nebenniere

*Präsident:* Meine Damen und Herren! Ich eröffne die 2. Vormittagssitzung. Hauptthema ist die *Chirurgie der Nebenniere*. Den ersten Vortrag hält Herr SELYE. Ich brauche ihn nicht vorzustellen. Wir sind ihm besonders dankbar, daß er von Kanada zu uns gekommen ist, um diesen Vortrag aus seinem Spezialgebiet zu halten.

### 9. Chirurgie der Nebenniere

#### Wenig bekannte Folgen überschüssiger Nebennieren- hormonaktivität (Pathophysiologisches Referat)

H. SELYE-Montreal/Kanada (a. E.)

Chirurgische Eingriffe an der Nebenniere betreffen vor allem Tumoren und Hyperplasien, die klinisch durch die Manifestationen der verschiedenen Formen von Cushing-Syndrom, des adrenogenitalen Syndroms, des primären Aldosteronismus oder Hyperadrenalinismus charakterisiert sind. Hier wollen wir uns mit diesen Krankheitsbildern aber nicht beschäftigen, da sie dem Chirurgen bereits genügend geläufig sind. Die Tatsache, daß Sie für diesen Vortrag einen Experimentalpathologen einladen, zeigt, daß Sie von ihm nicht etwa sofort anwendbare, praktische Hinweise für die Therapie und Diagnose, sondern eher einen Bericht über die Ergebnisse der Grundlagenforschung erwarten, die ja in der heutigen Chirurgie eine immer wichtigere Rolle spielen.

Es ist klar, daß jeder chirurgische Eingriff an der Nebenniere eine solide Kenntnis der Physiopathologie des Organs voraussetzt. Die partielle Exstirpation der Drüse kann sowohl eine allgemeine Hypofunktion als auch eine Entgleisung der relativen Produktion ihrer Hormone, z. B. im Sinne eines kompensatorischen Hypermineralocorticoidismus, zur Folge haben. Auf jeden Fall hängt die Gesundheit des Patienten nach der Operation zum großen Teil davon ab, wie weit der Arzt mit Hilfe von Nebennierenhormonen oder ihren Antagonisten einen Normalzustand wieder herstellen kann.

Wie wir wissen, ist die Nebenniere vornehmlich ein homöostatisches Organ; ihre Hauptaufgabe ist, den Körper ständig wechselnden Beanspruchungen des normalen Lebens und der Krankheit anzupassen. An dieser Arbeit sind sowohl die Mark- als auch die Rindenhormone beteiligt. WALTER CANNON zeigte uns bereits vor etwa einem halben Jahrhundert, daß das Nebennierenmark bei Kampf- und Fluchtreaktionen („fight and flight“) eine wichtige Rolle spielt. Unsere Gruppe in Montreal beschäftigte sich seit 1936 mit der Adaptationsfunktion der Rindenhormone (die ich „Corticoide“ nannte) im Zusammenhang mit Stress und Mesenchymreaktionen, wie z. B. Entzündung und Kollagenkrankheiten.

Die Fähigkeit der entzündungshemmenden Glucocorticoide, die allgemeine Resistenz gegen Stress zu erhöhen und Entzündung zu unterdrücken, ist bereits wohlbekannt. Hier möchte ich mich daher hauptsächlich mit den selteneren „konditionierten“ Manifestationen von Nebennierenrinden- und Markhormonen beschäftigen, die vornehmlich durch experimentelle Forschungen im Tierversuch erfaßt wurden, vermutlich aber auch beim Menschen auftreten können. Die anscheinende Seltenheit der zu besprechenden Krankheitserscheinungen ist dadurch bedingt, daß sie „plurikausal“ sind, indem die Hormone nur als bedingende oder „konditionierende“ Faktoren wirken, die zwar eine Krankheitsbereitschaft, aber keine Krankheit hervorrufen; letztere wird nur dann manifest, wenn ein provozierender Faktor („challenger“) auf dieses sensibilisierte Milieu einwirken kann und seinerseits die krankhaften Veränderungen in bestimmten Regionen zum Vorschein bringt.

Die Möglichkeit, auf diese Weise im Tierversuch Krankheitserscheinungen zu „synthetisieren“ und nach ihrem Spontanerscheinen beim Menschen zu fahnden, möchte ich anhand der folgenden Läsionen besprechen:

1. Das anaphylaktoide Ödem als Beispiel einer hyperergischen Entzündung.
2. Die Elektrolyt-Steroid-Kardiopathien.
3. Periarteriitis nodosa und andere Kollagenkrankheiten.
4. Calciphylaxie und corticoidbedingte Kalkstoffwechselstörungen.
5. Das thrombohämorrhagische Phänomen (THP) mit besonderer Berücksichtigung des Waterhouse-Friderichsen Syndroms.
6. Lathyrismus.
7. Die ischämische Nekrose.

Abschließend wollen wir dann das gesamte Konzept der plurikausalen Krankheiten und seine Bedeutung für die Chirurgie kurz zusammenfassen.

### 1. Das anaphylaktoide Ödem

Diese Reaktionsform wurde erstmalig im Jahre 1937 durch parenterale Zufuhr von Eiklar bei der Ratte hervorgerufen (SELYE, 1937). Es handelt

sich hier um ein akutes aber rasch abklingendes Ödem mit seröser Entzündung, das gewisse „Schockorgane“ (besonders die Lippen, Pfoten und Anogenitalregion) betrifft und dem Quincke-Ödem ähnelt. Spätere Untersuchungen (Literatur bei SELYE, 1965) zeigten dann, daß das Eiklar als Mastzellentlader und Histaminliberator wirkt und daß viele andere Mastzellentlader (z. B. Polymyxin, Compound 48/80, Viomycin, Dextran) dieselbe Wirkung ausüben. Auch bei anderen Tierarten und beim Menschen konnte man durch Mastzellentlader anaphylaktoide Ödeme hervorrufen.

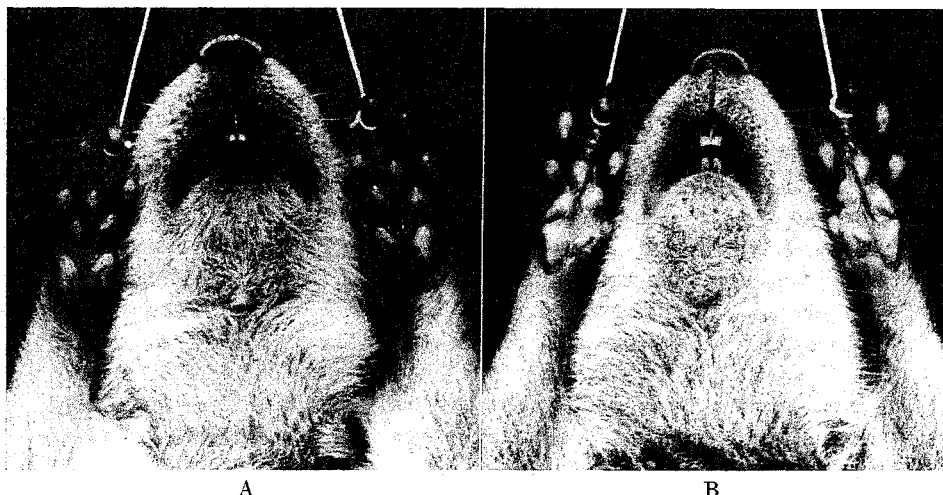


Abb. 1 A u. B. Verhütung der Dextran-bedingten anaphylaktoiden Reaktion durch Cyproheptadin. Makroskopische Ansicht der Schockorgane von Ratten, die mit Dextran und Tusche i.v. injiziert wurden. A Deutlich sichtbare anaphylaktoide Schwellung und Schwarzfärbung des Schnäuzchens und der Vorderpfoten. B Das durch Cyproheptadin geschützte Tier weist weder Schwellung noch Farbstoff-Fixierung auf (SELYE et al., 1962)

Nebennierenlose Tiere sind besonders dafür prädisponiert, wobei diese Überempfindlichkeit durch Antiphlogistica (z. B. Glucocorticoide) verhindert und durch Prophlogistica (z. B. Mineralocorticoide, STH), auch in Abwesenheit der Nebenniere, erhöht werden kann (Abb. 1).

## 2. Die Elektrolyt-Steroid-Kardiopathien

Gleichzeitige Verabreichung von Gluco- und Mineralocorticoiden (z. B. Cortisol und Desoxycorticosteron) oder von synthetischen Corticoiden, die im selben Molekül gleichzeitig Gluco- und Mineralocorticoidaktivität besitzen (Chloromethylcortisol, Fluorocortisol), verursacht an sich bei der Ratte, selbst bei tödlicher Dosierung, keine nennenswerten Herzläsionen. Wenn derartig konditionierte Tiere aber einem Stress ausgesetzt werden

(z. B. Kälte, Knochenfraktur, Hämorrhagie, übermäßige Muskularbeit) oder mit der Nahrung hohe Dosen von Natriumsalzen erhalten, so bilden sich bei ihnen regelmäßig infarktartige, große Herznekrosen aus. Da Steroide und Elektrolyte bei der Entstehung dieser „infarktoiden Nekrosen“ die Hauptrolle spielen, wurde die Läsion als eine Elektrolyt-Steroid-Kardiopathie mit Nekrose (ESKN) bezeichnet. Die ursprünglichen Versuche wurden bei der Ratte ausgeführt; es zeigte sich jedoch später, daß man mit der gleichen Methodik bei den verschiedensten Laboratoriumstieren, einschließlich dem Affen, ähnliche Veränderungen hervorrufen kann. Die Läsion ist nicht die Folge einer Coronarthrombose, obwohl sich sekundär im abgestorbenen Muskelgebiet thrombotische Veränderungen in den Gefäßen ausbilden können. Wir sprachen daher nicht von echten Infarkten, sondern von infarktoiden Nekrosen, wiesen jedoch darauf hin, daß rein metabolische Veränderungen im Herzmuskel für das Entstehen infarktartiger Veränderungen konditionieren können. Es ist jetzt bereits allgemein anerkannt, daß auch beim Menschen ein hoher Prozentsatz der sonst typischen Herzinfarkte nicht durch eine mechanische Okklusion der Gefäße, sondern primär durch chemische Einwirkungen auf das Myokard entsteht (BAROLDI, 1967), wie es gerade hier in Deutschland Prof. HAUSS schon vor Jahren anhand klinischer Beobachtungen vermutete (HAUSS, 1963).

Mit Hilfe unseres tierexperimentellen Modells konnten wir dann nachweisen, daß die beim entsprechend mit Corticoiden konditionierten Tier normalerweise durch Stress ausgelösten Herznekrosen sowohl durch prophylaktische Gewöhnung an Stress (z. B. durch tägliche, mäßig starke Muskularbeit) als auch durch die orale Verabreichung von Kalium- und Magnesiumsalzen verhindert werden kann (SELYE, 1960). Diese Beobachtung gab zu der jetzt so populären Verabreichung von Kalium- und Magnesiumsalzen als Prophylaktica gegen Herzinfarkte beim Menschen Anlaß.

Nach entsprechender Konditionierung mit Gluco-Mineralocorticoiden gelingt es aber auch im Tierversuch, qualitativ ganz verschiedene (z. B. verkalkende) Herzläsionen auszulösen. So kann man nach Vorbehandlung mit Fluorocortisol durch die orale Zufuhr von hohen Calciummengen eine Elektrolyt-Steroid-Kardiopathie mit Calcifizierung (ESKC) bei der Ratte erzeugen (SELYE, 1961). Vorläufige Versuche deuten darauf hin, daß auch andere Kardiopathien (z. B. Endomyokardfibrose, multiple Herzmuskelabscesse) durch kombinierte Behandlung mit Corticoiden und gewissen Elektrolyten hervorgerufen werden können (Abb. 2).

Ausschließliche Vorbehandlung mit hohen Dosen von Mineralocorticoiden (z. B. Desoxicorticosteron, Aldosteron) oder dem prophlogistischen STH werden normalerweise von der Ratte besonders gut getragen; wenn die Tiere jedoch mit dem Futter oder Trinkwasser einen Überschuß von

NaCl erhalten (das an sich ebenfalls gut toleriert wird) so entsteht durch die Kombination dieser zwei potentiell pathogenen Faktoren — dem Hormon und dem Elektrolyt — eine Elektrolyt-Steroid-Kardiopathie, die durch Hyalinisierung charakterisiert ist (ESKH). Histologisch ist diese Läsion durch multiple, mit Granulomgewebe umgebene hyaline Knötchen im Myokard sowie durch Hyalinisierung der Coronararterien gekennzeichnet. Die Knötchen ähneln den beim menschlichen Rheumatismus



Abb. 2A u. B. Makroskopisches Bild der ESKN. A Herz einer mit  $2\alpha$ -Methyl- $9\alpha$ -Chlorcortisol injizierten und durch gleichzeitige orale Verabreichung von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  behandelten Ratte. Die weißen Nekroseherde in der Wand des rechten Ventrikels (besonders am Conus pulmonalis) sind deutlich erkennbar. B Normal aussehendes Herz einer ebenso behandelten Ratte, die jedoch zusätzlich mittels Schlundsonde  $\text{MgCl}_2$  erhielt (SELYE u. MISHRA, 1958)

vorhandenen Aschoff-Knötchen auch darin, daß sie oft Anitschkow-Zellen enthalten; Riesenzellen sind jedoch nur ausnahmsweise nachweisbar.

Die Beziehung zwischen dem ESKH und dem menschlichen Rheumatismus bleibt äußerst problematisch. Heutzutage würde man wahrscheinlich bei derartigen Veränderungen, wenn sie spontan beim Menschen auftreten, eine autoimmunitäre Genese in Erwägung ziehen; daher ist es vielleicht angebracht, besonders auf die durch diese Tierversuche unanfechtbar bewiesene Tatsache hinzuweisen, daß eine Autoimmunisierung nicht unbedingt dem Entstehen hyaliner Kollagenveränderungen vorausgehen muß. In unserem Falle war die auslösende Ursache zweifellos

das corticoide Hormon, obwohl damit nicht gesagt sein soll, daß auto-immunitäre Prozesse (direkt oder über die Nebenniere) nicht im selben Sinne wirken können.

### 3. Periarteriitis nodosa und andere Kollagenkrankheiten

Dieselbe hyalinisierende Kardiopathie geht gewöhnlich mit gleichartigen Veränderungen in anderen Organen, besonders den Arterien, einher. So entsteht bei Ratten, die mit Desoxycorticosteron + NaCl behandelt wurden (besonders wenn sie auch durch einseitige Nephrektomie konditioniert sind), eine ausgebreitete, typische Periarteriitis nodosa, die sich besonders stark in den Mesenterialgefäßen ausbildet, aber auch andere

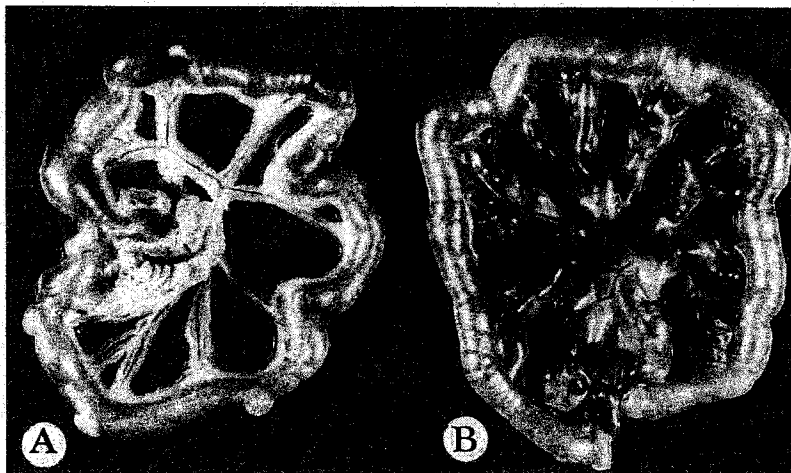


Abb. 3 A u. B. Periarteriitis nodosa. A Normale Mesenterialgefäße eines Kontrolltieres. B Schwere Periarteriitis nodosa bei einer mit Desoxycorticosteronacetat behandelten Ratte (SELYE, 1950)

Arterien (z. B. die der Nieren und des Gehirns) befällt. In der Niere kommt es zur Nephrosklerose, die mit einem Hochdruck einhergeht, der selbst bei Unterbrechung der Corticoidbehandlung oft zum Tode führt (ein Phänomen, das wir als „metacorticoide Hypertension“ bezeichneten). Diese Beobachtungen gaben uns den ersten tierexperimentellen Beweis dafür, daß 1. eine Beziehung zwischen Hochdruck und Mineralocorticoiden besteht, 2. der Mineralocorticoidhochdruck mit Nephrosklerose verbunden ist und 3. daß er in seiner metacorticoide Form selbst in Abwesenheit eines nachweisbaren Mineralocorticoidüberschusses in den Geweben sich progressiv weiterentwickeln kann (Literatur bei SELYE, 1961).

Für den Chirurgen ist es besonders interessant, daß eine teilweise Exstirpation der Nebennieren, bei der die subkapsulären Glomerulosa-

Elemente wenigstens teilweise erhalten sind, genau dieselben Erscheinungen (Hochdruck, Nephrosklerose, Periarteriitis nodosa) hervorruft, wie es von meinem Schüler FLOYD SKELTON (1965) beschrieben wurde (Abb.3).

#### 4. Calciphylaxie und corticoidbedingte Kalkstoffwechselstörungen

Bei der Calciphylaxie ist eine Sensibilisierung mit verschiedenen Agenzien möglich, deren einzige gemeinsame Eigenschaft darin zu bestehen scheint, daß sie Hypercalcämie verursachen. Hier bewähren sich das Nebenschilddrüsenhormon oder Vitamin-D-Abkömmlinge als Sensibilisatoren, indem sie den Organismus so konditionieren, daß nachfolgende Behandlung mit geeigneten Provokatoren eine lokale Gewebsverkalkung auslöst. Als Provokation wirken traumatische Verletzung oder Injektion von Mastzellentladern, Mastzellprodukten und bestimmten Metallsalzen.

Auf diese Weise entsteht z. B. nach Vorbehandlung mit Nebenschilddrüsenhormon in Dosen, die geeignet sind, eine calcinotische Diathese (d. h. eine latente Prädisposition für Weichteilverkalkung) zu erzeugen, durch die anschließende örtliche Provokation des Bindegewebes mit  $\text{CrCl}_3$  oder Eisendextran eine örtliche Verkalkung, also eine lokale Calciphylaxie. Intravenöse Provokation mit  $\text{CrCl}_3$  verursacht unter den gleichen Vorbedingungen eine Kalkablagerung in den Nebenschilddrüsen, mit Eisendextran im Pankreas, mit Serotonin in den Speicheldrüsen, mit Aluminiumdextran im gesamten autonomen Nervensystem usw. Das ist systemische<sup>1</sup> Calciphylaxie. Mit anderen Worten, die hypercalcämischen Agenzien sensibilisieren allgemein für eine ganz bestimmte Reaktionsform der Gewebe (in diesem Falle Verkalkung), aber es bedarf der Provokatoren, um diese Tendenz manifest zu machen und die Reaktion in bestimmten Regionen zu lokalisieren.

Obwohl bisher noch nicht alle Formen der Calciphylaxie darauf untersucht wurden, wie weit sie von der Nebenniere abhängen, sind die bisher darauf geprüften Typen wohl durch Hypophysektomie, aber nicht durch Adrenalektomie zu verhindern. Beim hypophysektomierten Tier wird die calciphylaktische Reaktivität durch STH wiederhergestellt. Bezüglich der Nebennierenhormone sei jedoch betont, daß die durch Glucocorticoide hervorgerufene, akute Thymusatrophie beim calciphylaktisch sensibilisierten Tier mit einer fast totalen Verkalkung des Thymus einhergeht (SELYE u. PADMANHABAN, 1962). Auch die Mönckeberg-Sklerose-artige, allgemeine calciphylaktische Gefäßverkalkung wird durch Glucocorticoide verstärkt, während ein durch Calciphylaxie hervorgerufenen, der Der-

<sup>1</sup> Systemisch = den ganzen Körper betreffend (im Gegensatz zu systematisch = planmäßig, folgerichtig).

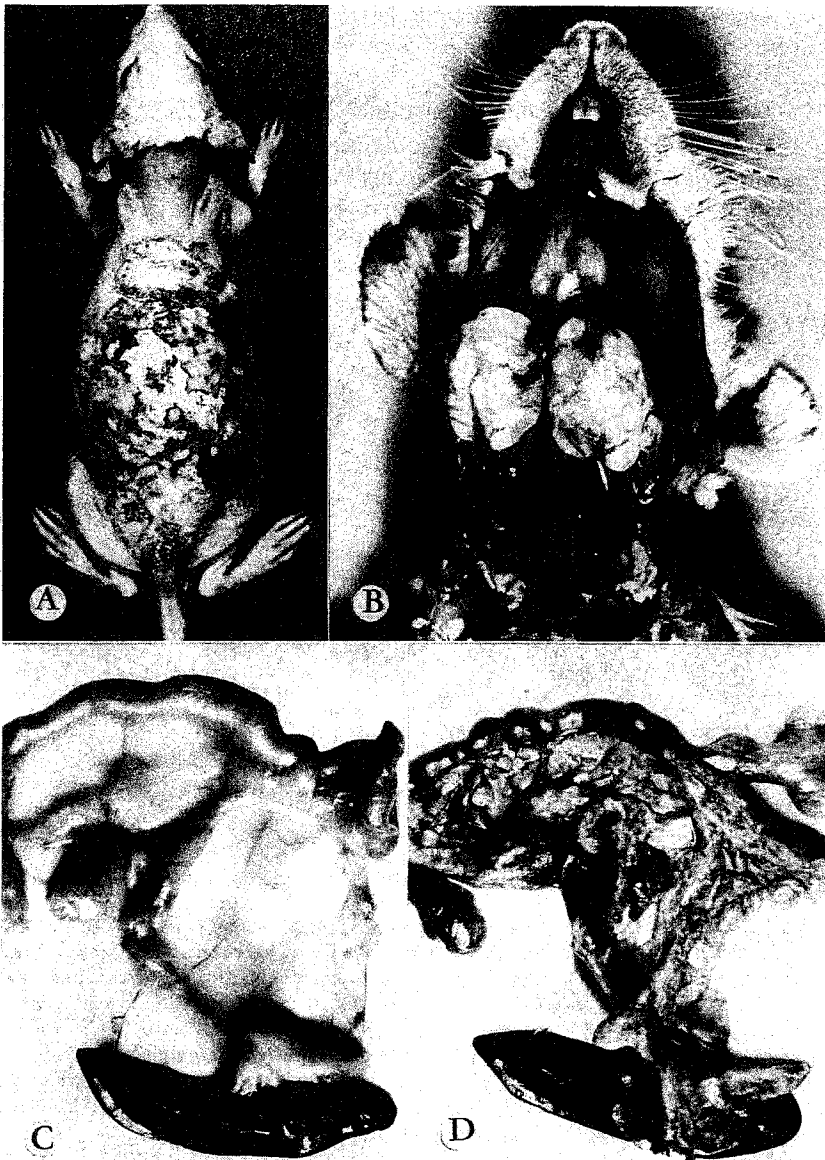


Abb. 4A—D. Calciphylaxie. Jede dieser Ratten wurde durch orale Verabreichung von Dihydratichysterin (DHT) sensibilisiert. A Subcutane Provokation mit Eisendextran verursacht ausgedehnte örtliche Verkalkung der Haut. B Subcutane Provokation mit Serotonin führt zur Verkalkung der Speicheldrüsen. C Normale, fast durchsichtige Bauchspeicheldrüse (zwischen Zwölffingerdarm und Milz) bei einem sensibilisierten, aber nicht provozierten Kontrolltier. D Massive Verkalkung der gesamten Bauchspeicheldrüse nach i.v. Provokation mit Eisendextran (SELYE, 1962)



matomyositis ähnliches, experimentelles Syndrom bei der Ratte weitgehend durch Glucocorticoide verhindert werden kann (SELYE, 1962).

### 5. Das thrombohämorrhagische Phänomen (THP)

Das THP besteht in Thrombenbildung, gewöhnlich begleitet von Hämorrhagien. Hier erzielt man eine Sensibilisierung mit gewissen Metallsalzen (z. B.  $\text{ScCl}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ) oder Sulfopolysacchariden (z. B. Carrageen, Agar); die wirksamsten Provokatoren sind Mastzellentlader, Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin, Vasopressinabkömmlinge und Kälte.

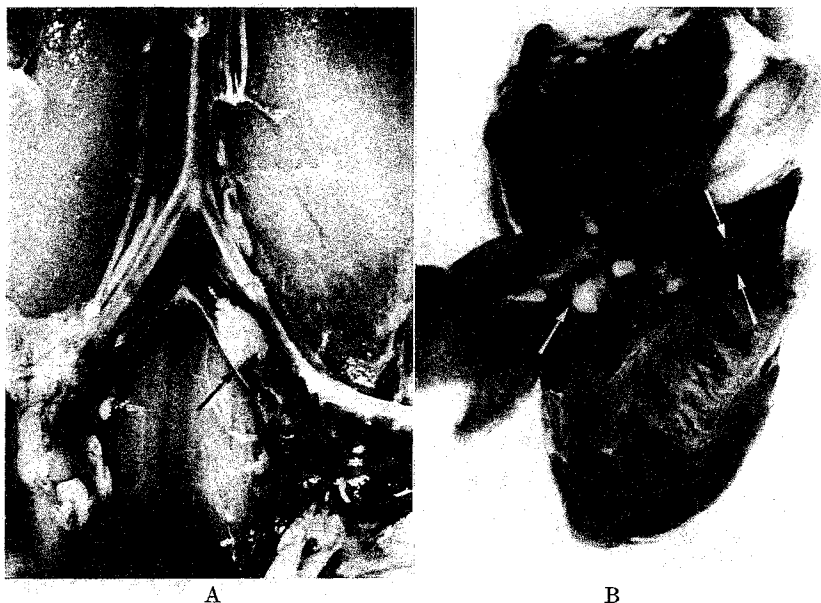


Abb. 5 A u. B. Thrombose einer großen Vene und Lungenembolie. Bei beiden Ratten i.v. Sensibilisierung mit  $\text{ScCl}_3$  und anschließende Provokation durch Injektion von Adrenalin in die Muskulatur neben der V. iliaca. A Großer Thrombus verschließt die linke Vena iliaca communis. Der weiße „Kopf“ ist von dem roten „Schwanz“ durch eine scharfe Linie (Pfeil) getrennt, welche durch die (bei der Ratte sehr dünne) Gefäßwand deutlich erkennbar ist. B Nach Abpräparieren der rechten Herzkammerwand wird im Conus pulmonalis ein großer Embolus sichtbar. Der weiße „Kopf“ steckt in der Valvula tricuspidalis (linker Pfeil), der „Schwanz“ (zwischen Pfeilen) reicht bis in die Pulmonalis (SELYE, 1965)

Wie bei der Calciphylaxie unterscheiden wir auch beim THP eine lokale und eine systemische Variante: Das lokale THP wird (beim entsprechend sensibilisierten Tier) durch örtliche Injektion eines Provokators in das Bindegewebe hervorgerufen, während wir das systemische THP durch i.v. vorgenommene Provokation in jenen Organen erzeugen,

für die der jeweils angewendete Provokator eine besondere Affinität besitzt. Vom Standpunkt der Nebennierenpathologie ist es in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß gerade die natürlichen Catecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) sich sowohl lokal als auch systemisch als sehr starke Provokatoren erwiesen haben. So gelingt es z. B. bei einem für das THP sensibilisierten Tier durch Injektion einiger Mikrogramm Adrenalin in die unmittelbare Umgebung der Vena iliaca communis, eine vollständige Thrombosierung des Gefäßes zu erzeugen, die im Falle einer Mobilisierung des Gerinnsels zur Pulmonarthrombose führt (Abb. 5).

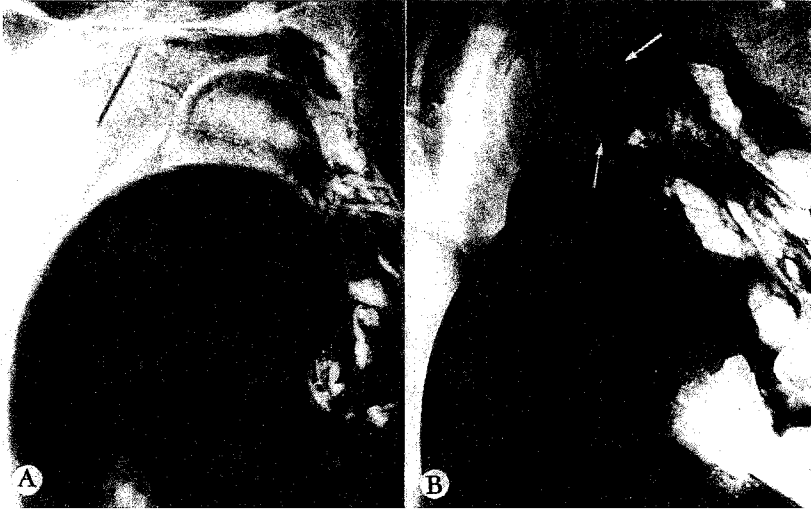


Abb. 6 A u. B. Thrombohämorrhagisches Phänomen (THP) in den Nebennieren. A Normales Aussehen der Drüse nach i.v. Injektion von Thorotrast allein. B Nach kombinierter Behandlung mit Thorotrast (i.v.) und Stress (Fesselung) zeigen sich in der Nebenniere (zwischen Pfeilen) hämorrhagische Flecken. Die Blutungen setzen sich auch im perirenal Gewebe fort (GABBIANI et al., 1966)

Für die systemische Form des THP sind Mikrothrombosen in den Capillaren des Nierenglomerulums, wie sie auch beim Schwartzman Phänomen und klinisch bei der bilateralen Nierenrindennekrose vorkommen, besonders bezeichnend. Bei dem mit Glucocorticoiden konditionierten Kaninchen genügt eine einzige i.v. Injektion von bakteriellen Endotoxinen, um derartige Glomerularveränderungen hervorzurufen (THOMAS u. Good, 1952).

Eine dem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom ähnliche thrombohämorrhagische Nebennierennekrose kann ebenfalls mit der THP-Technik erzeugt werden, z. B., wenn man die Ratte mit einer i.v. Injektion von Thorotrast sensibilisiert und mit Stress oder ACTH provoziert (Abb. 6) (GABBIANI et al., 1965).

### 6. Osteolathyrismus

Osteolathyrismus ist eine Knochenveränderung, die durch Verfütterung von Lathyruserbsen, aber auch durch Injektion oder Verfütterung verschiedener Nitrile, z.B. Aminoacetonitril (AAN) oder  $\beta$ -Aminopropionitril (APN) hervorgerufen werden kann. Die Skelettläsionen beruhen auf einer induzierten Minderwertigkeit des Kollagens, die sich auch außerhalb des Skelets bemerkbar macht und oft zu perforierenden Aortenaneurysmen führt. Obwohl es sich hier nicht um eine Entzündung handelt, werden die lathyrischen Läsionen durch anti-phlogistische Glucocorticoide verhindert und durch das prophlogistische STH (allerdings nicht durch Mineralocorticoide) verstärkt (Abb.7) (SELYE, 1957).

### 7. Ischämische Nekrose

Vor kurzem fanden wir, daß sogar die rein ischämische Nekrose, wie sie durch mechanische Unterbrechung des Blutkreislaufes (z.B. in einem Hautlappen) erzeugt werden kann, weitgehend von der Nebennierenfunktion abhängt. Mit Hilfe einer zu diesem Zwecke etwas modifizierten Nabelschnurklemme kann der Blutkreislauf in einem Hautlappen der Ratte vorübergehend völlig unterbrochen werden. Nach etwa 9 Std erzeugt eine derartige Ischämie beim sonst unbehandelten Tier regelmäßig eine Nekrose. Falls die Ratte jedoch vor Ansetzen der Klemme einem starken Stressor ausgesetzt wird, bildet sich diese Nekrose nicht aus. Vorbehandlung mit Adrenalin oder Noradrenalin schützt die Haut ebenfalls gegen Ischämie aber hierzu sind hochtoxische Dosen notwendig. Außer bei wochenlanger Vorbehandlung haben Glucocorticoide fast gar keine Schutzwirkung, falls sie jedoch in Kombination mit Catecholaminen verabreicht werden, wirken die zwei Hormonarten

Abb.7 A—D. Verhütung von Osteolathyrismus durch Cortisol. A Atlas-Knochen (Kranialansicht). Oben: Nach Verabreichung von Aminoacetonitril (AAN); Unten: Nach Behandlung mit Aminoacetonitril + Cortisol. Die vorgeschrittene Knochenproliferation mit Osteombildung (besonders ausgeprägt an den Muskelansätzen) ist durch Cortisol verhütet. Angesichts der sich sonst immer am Vorderhöcker des Atlas entwickelnden enormen Exostose ist diese Schutzwirkung hier besonders auffallend. B Linker Unterkiefer (Bukkalansicht). Oben: Ausgedehnte Exostosen an den Muskelansätzen bei einer nur mit AAN behandelten Ratte. Man beachte auch die Deformation des Schneidezahnes. Unten: Normale Knochenstruktur bei einem mit AAN + Cortisol behandelten Tier. C Histologischer Schnitt durch den Epiphysenknorpel am distalen Ende des Femurs einer nur mit AAN behandelten Ratte. Die stark verdickte Knorpelscheibe weist in der Mitte einen klaffenden Riß auf. Im linken unteren Feld ausgedehnte Knochenproliferation bei mäßiger oder abwesender Kalkeinlagerung. D Die gleiche Knochenregion bei einer mit AAN + Cortisol behandelten Ratte. All die charakteristischen Veränderungen des experimentellen Lathyrismus wurden hier durch das Hormon verhindert

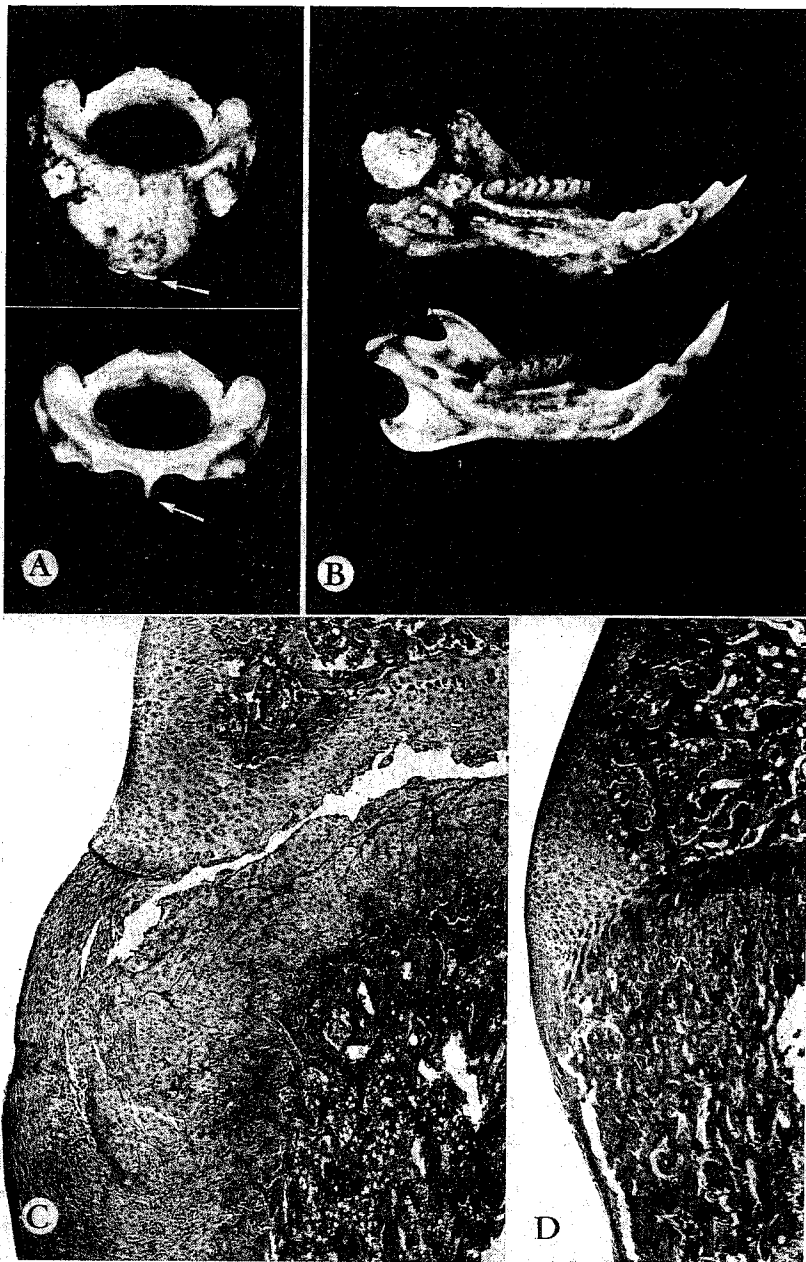


Abb. 7 A—D. (Legende siehe S. 100)

synergistisch. Wegen der großen klinischen Bedeutung der Nekroseverhütung, besonders in der Chirurgie, haben wir systematische Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Pharmaka auf derartige Nekrosen ausgeführt. Obwohl diese Studien nicht direkt mit meinem Hauptthema in Beziehung stehen, sei es mir doch gestattet, hier darauf hinzuweisen, daß die Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Levopromazin) unter allen bisher darauf untersuchten Stoffen die höchste antinekrotische Aktivität besitzen.

### Schlußfolgerungen

Wie schon einleitend bemerkt wurde, kann der Grundlagenforscher seinem klinischen Kollegen keine sofort anwendbaren, praktischen Hinweise für die Nebennierenchirurgie geben. Das haben Sie aber auch kaum von mir erwartet, als Sie mich einluden, auf diesem Kongreß zusammenfassend über unsere tierexperimentellen Arbeiten zu referieren. Die Grundlagenforschung von heute ist jedoch die klinische Medizin und Chirurgie von morgen und daher für den wissenschaftlich interessierten Kliniker sicher doch von Interesse. Von alledem, was ich Ihnen hier sagen konnte, wird in absehbarer Zeit wahrscheinlich nur ein ganz kleiner Prozentsatz eine praktische Anwendung finden. Es ist jedoch sehr wichtig, daß Theoretiker und Praktiker einander verstehen und bei der Erforschung neuer Probleme miteinander Hand in Hand arbeiten. Gerade deshalb bin ich Ihnen für Ihre Einladung dankbar.

Ich wollte diese Gelegenheit besonders benützen, um anhand von Beispielen unserer Forschungen über Nebennierenhormone zu beweisen, daß identische Veränderungen durch kombinierte Verabreichung wesensverschiedener, für sich allein unwirksamer Pathogene „synthetisiert“ werden können. Dazu benötigen wir:

1. „Konditionierende Faktoren“ („sensitizers“), die eine latente Prädisposition für eine spezifische Reaktionsform schaffen, z. B. für Entzündung, Nekrose, Verkalkung, Knochenbildung, Thrombose und Hämorrhagie.

2. „Provokatoren“ („challengers“), welche diese Prädisposition dadurch enthüllen, daß sie die Krankheit auslösen und ihren Sitz bestimmen.

Es bleibe den andern Rednern überlassen, die großen Probleme der Nebennierenchirurgie zu besprechen, die durch Tumoren und Hyperplasien der Drüse gestellt werden. Jeder Eingriff an diesem Organ sowie die nachfolgende Substitutionstherapie kann jedoch die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen die verschiedensten Reize weitgehend verändern. Je mehr wir über die schwer aufzuspürenden, konditionierenden Wirkungen der Nebennierenrinden- und Markhormone lernen (die sich nur unter ganz bestimmten Bedingungen äußern, dann aber von lebens-

wichtiger Bedeutung sein können), desto besser werden wir die Ergebnisse des Laboratoriums in der Praxis anwenden können.

Die Untersuchungen, die den vorstehenden Ausführungen zugrunde liegen, wurden vom Arzneimittelwerk Fischer OHG, Bühl (Baden), der John A. Hartford Foundation, Inc., der Canadian Heart Foundation und der U.S. Army, Research and Development Command (Grant No. DA-49-193-MD-2039) unterstützt.

### Literatur

- BAROLDI, G.: Lack of correlation between coronary thrombosis and myocardial infarction or sudden coronary heart death. Bull. N.Y. Acad. Sci. (im Druck).  
 GABBANI, G., H. SELYE, and B. TUCHWEBER: Endocrinology **77**, 177 (1965).  
 HAUSS, W. H.: Pathogenese der Coronarsklerose und des Herzinfarktes. 69. Kongr. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. S. 554 (1963).  
 SELYE, H.: Endocrinology **21**, 169 (1937).  
 — Stress. Montreal: Acta Inc., Med. Publ. 1950.  
 — Rev. Canad. Biol. **16**, 1 (1957).  
 — Elektrolyte, Stress und Herznekrose. Basel u. Stuttgart: B. Schwabe 1960.  
 — The Pluricausal Cardiopathies. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1961.  
 — Calciphylaxis. Chicago: The University of Chicago Press 1962.  
 — The mast cells. Washington: Butterworth 1965.  
 — G. GABBANI, and B. TUCHWEBER: Ann. Allergy **20**, 777 (1962).  
 —, and R. K. MISHER: Amer. Heart J. **55**, 163 (1958).  
 —, and N. PADMANABHAN: J. Endocr. **24**, 179 (1962).  
 — B. TUCHWEBER, and P. ROHAN: Nature (Lond.) **208**, 900 (1966).  
 SKELTON, F. R., L. L. BERNARDIS, and A. C. BROWNIE: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **118**, 539 (1965).  
 THOMAS, L., and R. A. GOOD: J. exp. Med. **95**, 409 (1952).

*Präsident:* Ich danke Ihnen, Herr SELYE, für dieses hochinteressante Referat. Sie hätten ruhig noch mehr von den schönen Dias über den Atlantik mitbringen dürfen. Wir gratulieren Ihnen bei dieser Gelegenheit, daß Sie in den nächsten Tagen einen Ehrendoktorhut aus Europa nach Kanada mit hinübernehmen können. (Beifall).

## 10. Chirurgie der Nebenniere (Pathologisches Referat)

G. DHOM-Homburg-Saar (a. E.)

Nach den grundlegenden und hochinteressanten Ausführungen von Herrn SELYE obliegt es mir, die Pathologie jener Erkrankungen darzustellen, die zu einer chirurgischen Intervention, speziell zur Adrenalektomie Veranlassung geben können. Dabei muß ich mich aus Zeitgründen auf die Nebennierenrinde beschränken. Die Morphologie kann dabei jedoch nur einen Teilaspekt bieten, sie bedarf in jedem Fall der Stütze des klinisch-biochemischen Befundes. Dieser Befund, der meist ausschlaggebend für die Indikation zum operativen Eingriff sein wird, kann von mir jeweils nur kurz beleuchtet werden.